

# BEST AVAILABLE COPY

(2)

L3 ANSWER 1 OF 1 W INDEX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON on STN  
 AN 1994-357432 [44] WPINDEX  
 CR 1996-116375 [12]  
 DNC C1994-163123

TI Preparation of (S)-(+)-N,N-di methyl-3-naphthyl oxy-3-thienyl-propane amine cpd. - by reacting (S)-(-)-N,N-di methyl-3-thienyl-3-hydroxy- propane amine with 1-fluoro-naphthalene in an organic solvent in the presence of sodium hydride, potassium benzoate or acetate.

DC B03  
 IN BERGLUND, R A; BERLUND, R A  
 PA (ELIL) LILLY & CO ELI  
 CYC 35  
 PI US 5362886 A 19941108 (199444)\* 4 C07D333-16  
 EP 650965 A1 19950503 (199522) EN C07D333-20  
 R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE  
 NO 9403825 A 19950418 (199524) C07B053-00  
 AU 9475720 A 19950504 (199526) C07D333-16  
 FI 9404773 A 19950413 (199527) C07D233-20  
 CA 2133899 A 19950413 (199528) C07D333-20  
 CZ 9402465 A3 19950517 (199528) C07D333-20  
 BR 9404045 A 19950613 (199530) C07D333-20  
 JP 07188065 A 19950725 (199538) 5 C07B053-00 <--  
 HU 68943 T 19950828 (199540) C07D233-14  
 ZA 9407839 A 19960626 (199631) 17 C07D000-00  
 CN 1109470 A 19951004 (199734) C07D333-16  
 NZ 264633 A 19970922 (199745) C07D333-20  
 NO 301758 B1 19971208 (199805) C07B053-00  
 AU 685494 B 19980122 (199811) C07D333-16  
 IL 111188 A 19980615 (199836) C07D333-36  
 CZ 286122 B6 20000112 (200009) C07D333-20  
 RU 2127269 C1 19990310 (200023) C07D333-20  
 TW 381090 A 20000201 (200048) C07D333-20  
 EP 650965 B1 20010207 (200109) EN C07D333-20  
 R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LT LU NL PT SE SI  
 DE 69426663 E 20010315 (200122) C07D333-20  
 ES 2153850 T3 20010316 (200123) C07D333-20  
 MX 201417 B 20010419 (200223) C07D333-00  
 HU 220673 B1 20020429 (200239) C07D333-20  
 PH 31595 A 19981103 (200258) C07D333-16  
 CN 1067681 C 20010627 (200504) C07D333-16

ADT US 5362886 A US 1993-135032 19931012; EP 650965 A1 EP 1994-307394  
 19941007; NO 9403825 A NO 1994-3825 19941010; AU 9475720 A AU 1994-75720  
 19941010; FI 9404773 A FI 1994-4773 19941011; CA 2133899 A CA 1994-2133899  
 19941007; CZ 9402465 A3 CZ 1994-2465 19941006; BR 9404045 A BR 1994-4045  
 19941010; JP 07188065 A JP 1994-245279 19941011; HU 68943 T HU 1994-2936  
 19941011; ZA 9407839 A ZA 1994-7839 19941006; CN 1109470 A CN 1994-117015  
 19941011; NZ 264633 A NZ 1994-264633 19941006; NO 301758 B1 NO 1994-3825  
 19941010; AU 685494 B AU 1994-75720 19941010; IL 111188 A IL 1994-111188  
 19941006; CZ 286122 B6 CZ 1994-2465 19941006; RU 2127269 C1 RU 1994-35996  
 19941006; TW 381090 A TW 1994-109271 19941006; EP 650965 B1 EP 1994-307394  
 19941007; DE 69426663 E DE 1994-626663 19941007; EP 1994-307394 19941007;  
 ES 2153850 T3 EP 1994-307394 19941007; MX 201417 B MX 1994-7823 19941010;  
 HU 220673 B1 HU 1994-2936 19941011; PH 31595 A PH 1994-49162 19941011; CN  
 1067681 C CN 1994-117015 19941011

FDT NO 301758 B1 Previous Publ. NO 9403825; AU 685494 B Previous Publ. AU  
 9475720; CZ 286122 B6 Previous Publ. CZ 9402465; DE 69426663 E Based on EP  
 650965; ES 2153850 T3 Based on EP 650965; HU 220673 B1 Previous Publ. HU  
 68943

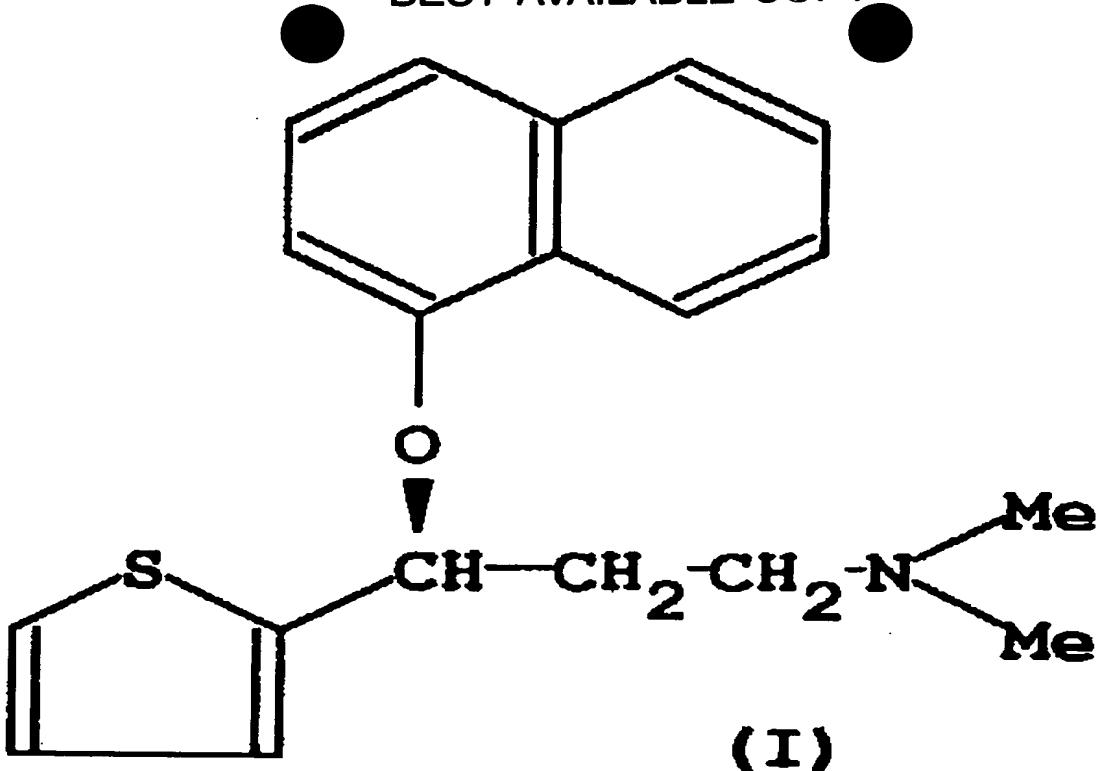
PRAI US 1993-135032 19931012

REP 4.Jnl.Ref; DE 4123253; EP 273658; EP 391070; EP 457559; EP 509241; JP  
 04005268; US 4558164; US 4956388; US 5023269; WO 9400416

IC ICM C07B053-00; C07D000-00; C07D233-14; C07D233-20; C07D333-00;  
 C07D333-16; C07D333-20; C07D333-36

ICS C01B025-26; C07C041-05; C07C043-20; C07C053-10; C07C063-08;  
 C07F009-06

BEST AVAILABLE COPY



AB US 5362886 A UPAB: 20050117

Preparation of S-(+)-N,N-dimethyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)-propanamine

(I) comprises reacting (S)-(-)-N,N-dimethyl-3-(2-thienyl)-3-hydroxy-propanamine (II) with sodium hydride, potassium benzoate or acetate and 1-fluoro-naphthalene (III) in an organic solvent.

(II) and NaH are dissolved in the solvent, the potassium cpd. is added with stirring, then (III) is added with stirring. (I) is isolated as the phosphoric acid salt. Typically the solvent is DMSO, the use amount of NaH is 1 equiv/equivalent (II), the use amount of potassium cpd. is 0.05-1 equivalent/equivalent (II) and stirring is at 10-35 deg. C for 5-60 min.

Use amount

of (III) is 1-25% excess and stirring is at 40-75 deg. C for 1.5-4 hrs.

USE - (I) is a key intermediate in the preparation of the antidepressant

duloxetine ((+)-N-methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)-propanamine hydrochloride) (see US5023269 and 4956388).

ADVANTAGE - (I) is obtd. more quickly, in higher purity and in higher yields (ca. 95%) than in the known process (see Deeter et al. Tet. Lett., 31(49), 7101-7104 (1990)). There is little racemisation.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B07-B01

START LOCAL KERMIT RECEIVE PROCESS

BINARY DATA HAVE BEEN DOWNLOADED TO MULTIPLES FILES 'IMAGEnnn.TIF'

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-188065

(43)公開日 平成7年(1995)7月25日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 B 53/00  
C 0 1 B 25/26  
C 0 7 D 333/20

識別記号 庁内整理番号  
C 7419-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全5頁)

(21)出願番号 特願平6-245279

(22)出願日 平成6年(1994)10月11日

(31)優先権主張番号 135032

(32)優先日 1993年10月12日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 590005922

イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
ELI LILLY AND COMPANY  
NY

アメリカ合衆国46285インディアナ州イン  
ディアナポリス市、リリー・コーポレイ  
ト・センター(番地の表示なし)

(72)発明者 リチャード・アラン・バーグラント  
アメリカ合衆国47905インディアナ州ラフ  
アイエット、オーク・ヒル・ドライブ4208  
番

(74)代理人 弁理士 青山 葵 (外1名)

(54)【発明の名称】 デュロキシン中間体の不斉合成

(57)【要約】

【目的】 抗抑制薬であるデュロキシン(Duloxetine)  
の合成における重要な中間体である(+)-N-メチル  
-3-(1-ナフタレニルオキシ)-3-(2-チエニ  
ル)プロパンアミンの合成のための不斉工程を提供す  
る。

【構成】 (S)-(-)-N,N-ジメチル-3-(  
2-チエニル)-3-ヒドロキシプロパンアミンを水  
素化ナトリウム、安息香酸カリウム又は酢酸カリウムか  
ら選ばれるカリウム化合物及び1-フルオロナフタレン  
と共に有機溶媒中にて反応させる。

## 【特許請求の範囲】

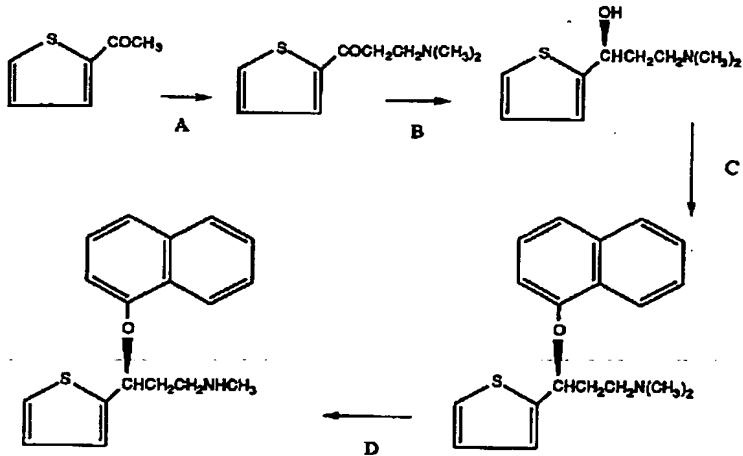
【請求項1】 (S) - (-) - N, N-ジメチル-3 - (2-チエニル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミンを水素化ナトリウム、安息香酸カリウム又は酢酸カリウムから選ばれるカリウム化合物、及び1-フルオロナフタレンと共に有機溶媒中にて反応させることを特徴とする (S) - (+) - N, N-ジメチル-3 - (1-ナフタレニルオキシ) - 3 - (2-チエニル) プロパンアミンの製法。

【請求項2】 (S) - (-) - N, N-ジメチル-3 - (2-チエニル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミンを該有機溶媒中において該水素化ナトリウムと共に溶解し、次に攪拌しながら該カリウム化合物を加え、その後にさらに攪拌しながら該1-フルオロナフタレンを加えることを特徴とする請求項1に記載の製法。

【請求項3】 該カリウム化合物が安息香酸カリウムである請求項1又は請求項2に記載の製法。

【請求項4】 生成物がリン酸塩として得られることを特徴とする請求項1～請求項3のいずれかに記載の製法。

【請求項5】 (S) - (+) - N, N-ジメチル-3 - (1-ナフタレニルオキシ) - 3 - (2-チエニル)



【0004】上記のD工程の生成物の塩酸塩の形がデュロキシンである。

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記の機構においてC工程を遂行するための改良された条件を提供し、この条件においては、従来可能とされていたよりも、C工程の生成物はその純度及び収量においてより優れ、かつより迅速に得ることができる。その中間体の分離に特に有用な塩もまた提供する。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は (S) - (-) - N, N-ジメチル-3 - (2-チエニル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミンを水素化ナトリウム、安息香酸カリウム又は酢酸カリウム、及び1-フルオロナフタレンと共に有機溶媒中にて反応させることを特徴とする、(S) - (+) - N, N-ジメチル-3 - (1-ナフタ

プロパンアミン リン酸塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は薬剤化学及び合成有機化学に関し、デュロキシン (duloxetine)、すなわち、(+)-N-メチル-3 - (1-ナフタレニルオキシ) - 3 - (2-チエニル) プロパンアミン 塩酸塩の合成における重要な中間体を合成するための不斉工程を提供する。

【0002】

【従来の技術】デュロキシンは、開発中の抗抑制薬である。それはノルエピネフリン及びセロトニンの両者の取り込みを抑制し、現在、臨床発展中である。この化合物はロバートソン (Robertson) らによって米国特許第5,023,269号及び第4,956,388号に開示され、この化合物の合成はDeeterらによって、*Tetrahedron Letters*, 31(49), 7101-04 (1990)においてより詳細に討論された。デュロキシンの製法は以下の反応式で表わすことができる。

【0003】

【化1】

レニルオキシ) - 3 - (2-チエニル) プロパンアミンの製法を提供し、生成物はリン酸塩として得られるのが望ましい。該リン酸塩もまた本発明の範囲内であり、一態様例である。

【0006】本発明は前記の機構におけるC工程の生成物として示される特異的なエナンチオマーを製造するための不斉合成法を提供する。それは (S) - (+) エナンチオマーと名付けられ、本明細書中ではその名称が使用される。本発明方法の出発物質はヒドロキシプロパンアミンであり、(S) - (-) エナンチオマーと名付けられる。

【0007】本発明において用いられる好ましい溶媒は、ジメチルスルホキシドである。ジメチルホルムアミド、ピリジンのような他の溶媒も同様に使用できる。本発明方法は約0.5-1.0モル、望ましくは0.6-0.9モルの

のような通常ではない高濃度にて、効率的に実施される。しかし、もちろん、溶解性の限度を越えない限りは、本発明方法の速度及び収率は濃度によってあまり影響されない。

【0008】混合する反応物の順序や混合方法は重要ではなく、変化させ得る。反応物は反応混合物に固体として、加えることができ、又は個々に溶解し、混合して溶液として加えることができる。さらに反応物の内のいくつかを一緒に溶解してサブグループとしてもよく、それらの溶液を任意の順序で混合しても良い。

【0009】本発明方法の好ましい実施方法は、出発物質及び水素化ナトリウムと一緒に溶解して、カリウム化合物を加え、次に1-フルオロナフタレンを加えることであり、その具体例は後にさらに詳しく記載する。

【0010】出発物質を溶解した場合、約10°Cから約35°Cのような周囲温度において水素化ナトリウムの一部が加えられるのが好ましい。水素化ナトリウムの全量は出発物質と等モルである。過量の水素化ナトリウムを使用しても特別な利点はない。この反応混合物を、次に、約5分から約60分のような一定時間、攪拌し、その後、安息香酸カリウム又は酢酸カリウム及び1-フルオロナフタレンと混合する。

【0011】カリウム化合物は、約0.05から約1当量という少量のみが必要とされる。一般に、僅か約0.1から約0.3当量までのカリウム化合物を使用した場合において本発明の利点が最高となる。コスト上、明らかに不利である場合以外は、それ以上の量を使用することに不利益はない。

【0012】カリウム化合物を加えた後、さらに一定時間攪拌し、次に、1-フルオロナフタレンを加える。約1%から約25%過剰であるような少し過剰の1-フルオロナフタレンを使用するのが、より高価なチオフェン出発物質の消費を確実にするために、有利である。

【0013】フルオロナフタレンが加えられた場合には、反応混合物は、好ましくは約40°Cから約75°C、さらに好ましくは、約45°Cから70°C、最も好ましくは約60°Cから約65°Cの温度に温めるのが良く、この混合物は約1時間から約5時間、最も好ましくは約1.5時間から約4時間の様な短時間、攪拌する。

【0014】その後、望ましい生成物が通常の抽出及び濾過により単離され、もしもそうするのが望ましいならば、酢酸エチルのような有機溶媒中においてリン酸と反応させることによって、生成物はリン酸塩に変えることが有利である。

【0015】本発明の利点は、望ましい生成物を95%の範囲の収率にて、非常に少しのラセミ化を伴うのみで、前記したような短時間で生産できることにある。従来方法では、1日以上かかり、より劣った純度の生成物しか得られなかった。

【0016】先行技術の教示から本発明方法の出発物質

はヒドロキシプロパンアミンが利用できるが、本明細書の読者にその利用性を確実にするために、後述の調製法1を提供する。

【0017】本発明方法の生成物であるジメチル化合物は脱ジメチル化によってデュロキシンに変ることにより、望ましいモノメチル医薬及び塩酸塩への転換を提供する。後述の調製法2はその転換を例示しており、ヒドロキシ出発物質の調製は先行技術からのものであり、本発明の一部ではない。

【0018】

【実施例】

調製法1 (S) - (-) - N, N-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル)-プロパンアミン  
2-アセチルチオフェン8.18g、ジメチルアミン塩酸塩6.66g、パラホルムアルデヒド2.9g及び濃塩酸0.31gのイソプロパノール20ml中における混合物を加熱し、6時間還流及び攪拌した。次に得られた混合物を0°Cまで冷却し、さらに1時間以上攪拌した。次に得られたスラリーを濾過し、得られた固体を冷エタノールで洗浄した。この洗浄した固体を16時間、50°Cにて乾燥し、2-チエニル-2-ジメチルアミノエチルケトン塩酸塩12.5gを白色の固体として得た。この中間生成物の一部12.0gをエタノール40ml中に周囲温度にて攪拌し、水酸化ナトリウムを徐々に加えることによって、この溶液のpHを11-12に上げた。水酸化ホウ素ナトリウムの一部1.03gを加え、この混合物を周囲温度にて4時間攪拌した。次にアセトン7.5mlを加え、得られた混合物をさらに20分間以上攪拌した。この混合物を蒸発により白色のスラリーが得られるまで濃縮し、メチル-上-ブチルエーテル120mlを加えた。この混合物を濃塩酸を加えることによりpH 1-1.5の酸性とし、得られた溶液を10分間攪拌した。次に水酸化ナトリウムを徐々に加えることにより、pH 12の塩基性とした。

【0019】次に水層及び有機層を分離し、水層はメチル-上-ブチルエーテル30mlを用いて抽出し、有機層を集めて、水50mlを用いて一回洗浄した。この有機層を蒸発により118mlまで濃縮し、50°Cまで加熱した。

【0020】別の容器内において、(S) - (+) - マンデル酸4.18gをエタノール120mlに50°Cにおいて溶解し、このマンデル酸溶液を先の溶液に徐々に加えた。次に得られたスラリーを還流するために加熱し、45分間攪拌した。次に周囲温度に冷却し、一時間攪拌し、濾過し、得られた固体をメチル-上-ブチルエーテルを用いて洗浄した。得られた固体を次に真空下、50°Cにおいて乾燥し、望ましい生成物のマンデル酸塩7.29gを得、これを水に溶解し、水酸化ナトリウム溶液を用いて塩基性にし、有機層を抽出し、溶媒を除くために蒸発することにより遊離アミンとして単離した。

【0021】実施例1 (S) - (+) - N, N-ジメチル-3-(1-ナフタレニルオキシ)-3-(2-

## チエニル) プロパンアミン リン酸塩

(S) - (+) - N, N-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミン 13.5 g を 25°C においてジメチルスルホキシド 80ml に溶解した。この溶液に水素化ナトリウム 3 g を鉱油中の 60% 分散物として徐々に加え、激しく攪拌した。15分間攪拌した後、安息香酸カリウム 1.17 g を加え、ほぼ常温でさらに15分間攪拌した。次に 1-フルオロナフタレン 12.8 g を徐々に反応混合物に加えた。この添加が完了した後、この混合物を加熱し、60-65°C において2.5時間攪拌した。得られた混合物を次に冷水 190ml に徐々に注ぎ、酢酸を加えることにより、pH を 4.8 に調節した。この混合物の温度を 25°C にして、ヘキサン 75ml を加え、攪拌を10分間続けた。次に層を分離し、水層をヘキサン 75ml と共に再度攪拌し、層を分離した。水酸化ナトリウム水を加えることにより水層の pH を 10.2 に調節し、酢酸エチル 75ml を加えた。この混合物を 25°C において15分間攪拌し、得られた2層の混合物を濾過助剤の詰物を通して真空濾過した。濾液の層は分離でき、水層を酢酸エチル 75ml を用いて抽出した。この抽出物を前記の酢酸エチル層と合わせて、得られた混合物を水 100ml で洗浄した。有機層を 25°C で攪拌し、リン酸(85%) 7 g を滴加した。滴加が完了した後、この混合物をさらに20分間以上攪拌し、次に 0°C まで冷却後、その温度で1時間攪拌した。次にスラリーを濾過し、得られた固体を冷酢酸エチル 20ml を用いて三回洗浄した。この固体を 60°C にて乾燥し、標題の化合物 2.4.19 g (白色固体、力価 98.1%、補正収率 79.6%、E E 9.1%) を得た。

## 【0022】検定の方法

実施例の生成物は、SP 4400 インテグレータ (integrator) 及びスペクトロフロー (Spectroflow) 757 検出器を備えたスペクトラ フィジックス (Spectra Physics) SP 8800 装置を 230nm にセットし、0.5 吸収単位の感度にて 1 秒フィルター上昇時間にて使用した高性能液体クロマトグラフィーによって分析された。カラムはデュポン ゾルバックス (Dupont Zorbax) Rx C8, 4.6mm × 25cm であった。溶出液はアセトニトリル (70%)、pH 6 におけるリン酸緩衝液 (0.01M、30%)、流速 1.0ml/min、注入体積 20 μl であった。サンプルは反応混合物又は抽出物 0.1g ~ 0.3g をアセトニトリル : 水 (1:1) を用いて 50ml に希釈することにより準備した。生成物のピークは 13-17 分に溶出し、出発物質は 6-8 分に溶出し、フルオロナフタレンは 5-6 分に、ジメチルスルホキシドは 2-3 分に、安息香酸カリウムは 2-2.5 分に溶出する。

【0023】キラル分析が終了したら、同じ装置を 280nm、吸収単位 0.1 の感度にセットして、キラルセル (Chiralcil) の OD カラムを使用した。キラル分析のための溶出液はイソプロパノール (2%)、ジメチルアミン (0.2%)、ヘキサン (97.8%) であった。同じ注入量及び流速のセッティングが使用された。サンプルは反応混合物

又は抽出物 0.1g ~ 0.3g をジクロロメタンで 5ml に希釈し、混合物を水約 5ml を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で有機層を乾燥することにより調製した。得られた溶液は濾過され、溶出液を用いて 25ml に希釈された。望ましいエナンチオマーは 5-5.5 分に溶出し、望ましくないエナンチオマーは 6-6.5 分に及びフルオロナフタレンは 3-4 分に溶出した。

## 【0024】実施例 2 (S) - (+) - N, N-ジメチル-3-(1-ナフタレンイルオキシ)-3-(2-チエニル) プロパンアミン

(S) - (-) - N, N-ジメチル-3-ヒドロキシ-3-(2-チエニル) プロパンアミン 1.60g を周囲温度においてジメチルスルホキシド 8ml に溶解し、鉱油中において 60% 分散体とされた水素化ナトリウム 0.35 g を激しく攪拌しながら加えた。攪拌を 30 分行った後、安息香酸カリウム 0.28 g を加え、さらに 10 分間以上攪拌を続けた。次に 1-フルオロナフタレン 1.52g を加え、次に、この混合物を 50°C にて 8 時間攪拌した。反応混合物を冷水 30ml に徐々に注ぎ、酢酸を加えることにより、pH を 4.8 に調節した。ヘキサン 15ml を加え、混合物を 10 分間攪拌し、層を分離した。水層をヘキサン 15ml と共に再び攪拌し、層を分離した。水層の pH を水酸化ナトリウム水溶液を加えることにより、12.5 に調整し、酢酸エチル 15ml を加えた。塩基性の混合物を周囲温度にて 10 分間攪拌し、層を分離した。水層をさらに酢酸エチル 15ml を用いて抽出し、有機抽出物を合わせ、水 30ml で一度洗浄し、硫酸マグネシウム上にて乾燥した。溶媒を真空下に除去し、赤茶色の油を得て、これを最小限の量の酢酸エチル : ヘキサン (1:1) に溶解した。溶出液として酢酸エチル : ヘキサン : メタノール : 水酸化アンモニウム (47:47:5.8:0.2) を用いてシリカゲルの詰物を通して、この溶液をフラッシュした (flushed)。生成物のフラクションを真空下に蒸発し、望ましい生成物を琥珀色の油として 2.3g 得た。

## 【0025】調整法 2 (S) - (+) - N-メチル-3-(1-ナフタレンイルオキシ)-3-(2-チエニル) プロパンアミン 塩酸塩

実施例 1 の製造物 5 g をトルエン 40ml 及び水 40ml の混合物中に 40°C にて攪拌し、30% 水酸化アンモニウム水溶液 2.5ml を加えた。この混合物を常温にて 10 分間攪拌し、層を分離した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、濾過した。濾液を真空下に半分の量に濃縮し、55°C に加熱した。次にジイソプロピルエチルアミン 0.16 g を加え、続いてクロロギ酸フェニル 2.39 g を滴下した。得られた混合物を 55°C にて 1.25 時間攪拌し、1% 重炭酸ナトリウム 50ml を加えた。この混合物を 40-50°C において 10 分間攪拌し、層を分離した。有機層を 0.5N 塩酸を用いて 2 回洗浄し、次に 1% 重炭酸ナトリウムを用いて洗浄した。この有機層を 2 等分し、1 等分を真空下に蒸発させ、得られた残渣にジメチルスルホキシド 26ml

を加えた。この混合物を45℃まで加熱し、水酸化ナトリウム1g及び水6mlを滴加した。この塩基性の混合物を50℃にて18時間攪拌し、水17mlを用いて希釈し、酢酸を加えて、pH5.0-5.5まで酸性化した。次に、ヘキサン20mlを加え、得られた混合物を10分間攪拌し、層を分離した。水層を50%水酸化ナトリウム水を加えてpH10.5までの塩基性とし、酢酸エチル17mlを加えた。10分間攪拌した後、層を分離し、水層をさらに酢酸エチル17mlを用いて抽出した。集めた有機層を水を用いて洗浄し、真空

下に10mlまで濃縮した。その残渣に濃塩酸0.46gを加え、次に、種晶及び追加の酢酸エチル10mlを加えた。この混合物を30分間以上攪拌し、得られた溶液を真空下に10mlまで濃縮した。残渣を周囲温度にて1時間攪拌し、0℃にて1時間、攪拌し、スラリーを生成し、このスラリーを濾過した。得られた固体を冷酢酸エチルを用いて洗浄し、望ましい生成物1.32g、すなわち、デュロキシンを白色固体、純度99.8%として得た。上記の実施例は、本発明の製法の好都合で優れた結果を示すものである。